

УДК 619:616–006:636.7

ВЛИЯНИЕ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У СОБАК НА ПЛАЗМИНОВУЮ АКТИВНОСТЬ КРОВИ

¹М. В. Рубленко, доктор ветеринарных наук, профессор,
академик НААН Украины

²Д. Д. Белый, кандидат ветеринарных наук

¹Белоцерковский национальный аграрный университет

²Днепропетровский государственный
аграрно-экономический университет

E-mail: dmdmbeliy@mail.ru

Ключевые слова: неоплазия, молочная железа, собаки, фибринолиз, плазминовая активность

Реферат. Проведено исследование уровня плазминовой активности у собак с опухолевыми поражениями молочной железы. Актуальность данной проблемы обусловлена значимостью системы гемостаза в патогенезе неоплазийного процесса на фоне отсутствия в открытой печати информации, касающейся взаимосвязи новообразования молочной железы и гемостазиологического статуса. Неоплазийное поражение молочной железы у собак в большинстве случаев сопровождается снижением уровня плазминовой активности, являющейся неспецифическим маркером злокачественности процесса. В частности, при злокачественных опухолях данные изменения регистрировали у 76,93, доброкачественных – у 80 % животных. При этом снижение плазминовой активности на 20–50 % констатировано в первом случае у 61,52, во втором – у 60 % собак. Превышение указанного показателя выявлено у пациентов со злокачественным процессом в 23,07, доброкачественным – в 10 % случаев на фоне отсутствия нарушения плазминовой активности при доброкачественном течении процесса у 10 % животных. Таким образом, выявленные изменения отображают особенности неоплазийного поражения в молочной железе у собак и обосновывают возможность их применения в диагностике опухолей, контроле послеоперационного течения и разработке схем фармакологической коррекции гемостазиологического статуса.

Развитие новообразований в большинстве случаев сопровождается синдромом диссеминированного сворачивания крови [1].

Согласно опубликованным в открытой печати данным, плазминовая активность принимает активное участие в диссеминации и адгезии опухолевых клеток, но недостаточная изученность данного вопроса обуславливает необходимость дальнейших исследований в этом направлении [2].

В частности, на сегодняшний момент в гуманной медицине доказано, что одним из основных механизмов инвазии злокачественных опухолей является разрушение базальной мембраны и внеклеточного матрикса, связанное с активностью протеаз, среди которых, прежде всего, выделяют активатор плазминогена урокиназного типа.

Результаты изучения гемостазиологического статуса позволяют, с учётом особенностей патогенеза, оптимизировать лечебные протоколы при опухолевых процессах с целью улучшения прогноза вследствие уменьшения вероятности метастазирования [3].

Целью исследования является определение уровня плазминовой активности в дооперационный период у собак с опухолевым поражением молочной железы.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

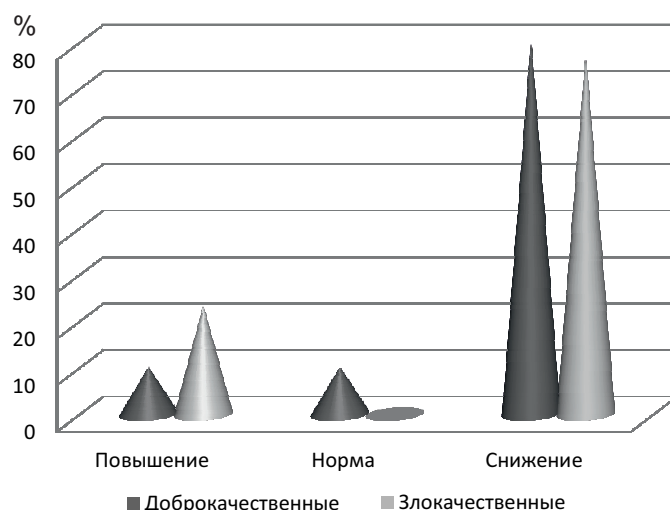
Изучение плазминовой активности крови проводили на базе кафедры хирургии и акушерства сельскохозяйственных животных Днепропетровского государственного аграрно-экономического университета и кафедры хирургии Белоцерковского национального аграрного университета.

В опытную группу были отобраны собаки с клиническими признаками спонтанного опухолевого поражения молочной железы. Пробы крови отбирали непосредственно перед проведением оперативного вмешательства. Всего было обследовано 13 животных со злокачественными и 10 пациентов с доброкачественными новообразованиями молочной железы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Как свидетельствует анализ уровня плазминовой активности крови у пациентов с неоплазийными поражениями молочной железы, доброкачественное его течение сопровождается сниже-

нием данного показателя в 76,92, повышением – в 23,08% случаев. При злокачественном опухолевом процессе подобные изменения были выявлены соответственно у 80 и 10% животных; при этом у одной собаки плазминовая активность находилась в физиологических пределах (рисунок).



Анализ нарушения плазминовой активности
при опухолях молочной железы у собак

Нарушение плазминовой активности при неоплазиях молочной железы у сук, %

Показатель	Доброкачественные		Злокачественные	
Повышение уровня				
140% / 398,16 мм ²	1	10	1	7,69
130% / 369,72 мм ²	-	-	2	15,38
Физиологическая норма				
100%	1	10	-	-
Снижение уровня				
90% / 255,96 мм ²	-	-	1	7,69
80% / 227,52 мм ²	3	30	2	15,38
70% / 199,08 мм ²	1	10	2	15,38
60% / 170,64 мм ²	-	-	2	15,38
50% / 142,20 мм ²	2	20	2	15,38
<50%	2	20	1	7,69
Всего	10	100	13	100

Средние уровни плазминовой активности в случае её повышения составляли: при злокачественных неоплазиях – $357,44 \pm 19,49$, доброкачественных – $397,41 \pm 25,14$ мм². Таким образом, статистическая разница установлена не была, но данный показатель в обеих группах достоверно ($P \leq 0,05$) превышал физиологические нормативы ($284,4 \pm 11,1$ мм²).

У животных со сниженной плазминовой активностью злокачественный процесс сопровождался средним показателем $208,24 \pm 39,22$, до-

брокачественный – $211,23 \pm 41,53$ мм², что указывает на статистически достоверную разницу по сравнению с клинически здоровыми собаками (соответственно $P \leq 0,05$ и $P \leq 0,01$).

Как свидетельствуют результаты, представленные в таблице, повышение плазминовой активности до 398,16 мм² (140% по отношению к физиологической норме) регистрировали в 10% случаев при доброкачественных и у 7,69% пациентов – при злокачественных новообразованиях молочной железы. Во втором случае у 15,38%

животных выявляли превышение данного показателя в пределах 30% (369,72 мм²).

Ингибирование плазминовой активности у собак с доброкачественным поражением наблюдалось в большинстве случаев (30%) в пределах 80% (227,52 мм²) по сравнению с клинически здоровыми животными. В случае злокачественного течения неоплазийного процесса наблюдалось равномерное распределение пациентов в зависимости от уровня снижения указанного показателя: у 15,38% животных установлен уровень пределах 80, 70, 60, 50% по сравнению с нормативными показателями.

Полученные результаты согласуются с нашими данными, полученными в предыдущих исследованиях, согласно которым, в частности, было установлено, что взаимоотношения злокачественной опухоли молочной железы и организма сопровождаются существенными изменениями показателей системы гемостаза, особенностью которых является повышение коагуляционной способности неоплазийных клеток и снижение антикоагуляционной активности крови [4].

Снижение в большинстве случаев плазминовой активности указывает на дефицит плазминогена, характерный для вторичного фибринолиза. Можно предположить, что уровень её снижения определяет степень нарушения фибринолитических механизмов.

Депрессия фибринолиза может рассматриваться как реакция, которая носит защитный характер и предупреждает процесс активного метастазирования.

Необходимо учитывать, что ангиостатин, являющийся внутренним фрагментом плазминогена, является мощным ингибитором ангиогенеза, оказывая непосредственное влияние на метастазирование.

Уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической и инвазивной активности опухоли, являясь вследствие этого биологически

значимым фактором прогноза при различных новообразованиях, т.е., данный фактор играет одну из ключевых ролей в прогрессировании и метастазировании новообразований [5].

В дальнейшем плазмин активирует факторы роста и протеазные каскады, которые приводят к разрушению клеток и их адгезии к внеклеточной матрице [6].

На фоне повышенной активности свёртывающих механизмов, а также снижения противосвёртывающих звеньев системы гемостаза и фибринолиза возникает состояние, которое может расцениваться как депрессивное, усугубляющее гиперкоагуляцию.

Данная ситуация характерна, как правило, для вторичного фибринолиза, когда плазминовая активность вначале несколько повышается, а потом снижается вследствие дефицита плазминогена [7].

Следует отметить, что подавление активации плазминогена на различных уровнях (ингибирование активаторов, торможение их связывания с рецепторами) может стать одним из подходов к разработке новых видов терапии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что изменения в тканях неопластического характера находят своё отражение в функциональном состоянии системы свёртывания крови, потому могут быть использованы как для прогнозирования процесса, так и для разработки методов профилактики возможных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Направленность выявленных изменений подчёркивает характерную для пациентов с опухолями молочной железы склонность к увеличению коагуляционного потенциала и депрессию фибринолиза.
2. Плазминовая активность является одним из неспецифических маркеров, который позволяет оценить риски тромбообразования и оптимизировать протокол лечения при опухолях молочной железы у собак.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Moore D.J. Disseminated intravascular coagulation: a review of its pathogenesis, manifestations and treatment // J. S. Afr. Vet. Assoc. – 1979. – Vol. 50 (4). – P. 259–264.
2. Білий Д.Д. Роль активатора плазміногену у патогенетичних механізмах новоутворень // Наук. праці Полтавської державної аграрної академії. Серія: Вет. медицина. – 2012. – Вип. 5. – С. 3–7.
3. Ralph A.G., Brainard B.M. Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it // Top Companion. Anim. Med. – 2012. – Vol. 27 (2). – P. 65–72.

4. Рубленко М.В., Белый Д.Д. Изменения системы гемостаза при злокачественных опухолях молочной железы у собак // Сб. тр. третьей Всерос. межвуз. конф. по вет. хирургии. – М., 2013. – С. 136.
 5. The urokinase receptor is expressed in invasive breast cancer but not in normal breast tissue / E. Bianchi, R. Cohen, A. Thor [et al.] // *Cancer Res.* – 1994. – Vol. 54. – P. 861–866.
 6. Geer D.A., Andreadis S. Novel role of fibrin in epidermal healing. plasminogen-mediated migration and selective detachment of differentiated keratinocytes // *J. Invest. Dermatol.* – 2003. – Vol. 121. – P. 1210–1216.
 7. O'Reilly M.S. Angiostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and of tumor growth // *Cancer Res.* – 1996. – Vol. 56 (21). – P. 4887–4890.
1. Moore D.J. Disseminated intravascular coagulation: a review of its pathogenesis, manifestations and treatment. *J. S. Afr. Vet. Assoc.*, Vol. 50 (4) (1979): 259–264.
 2. Bilyi D.D. Rol' aktivatora plazminogenu u patogeneticheskikh mekhanizmov novotvoren' [Nauk. pratsi Poltav's'koï derzhavnoï agrarnoï akademii. Seriya: Vet. meditsina], Vip. 5 (2012): 3–7.
 3. Ralph A.G., Brainard B.M. Update on disseminated intravascular coagulation: when to consider it, when to expect it, when to treat it. *Top Companion. Anim. Med.*, Vol. 27 (2) (2012): 65–72.
 4. Rublenko M. V., Belyi D. D. *Izmeneniya sistemy gemostaza pri zlokachestvennykh opukholyakh molochnoy zhelezy u sobak* [Sb. trudov tret'ey Vserossiyskoy mezhvuzovskoy konferentsii po veterinarnoy khirurgii]. Moscow, 2013. pp. 136.
 5. Bianchi E., Cohen R., Thor A. et al. The urokinase receptor is expressed in invasive breast cancer but not in normal breast tissue. *Cancer Res.*, Vol. 54 (1994): 861–866.
 6. Geer D.A., Andreadis S. Novel role of fibrin in epidermal healing. plasminogen-mediated migration and selective detachment of differentiated keratinocytes. *J. Invest. Dermatol.* Vol. 121 (2003): 1210–1216.
 7. O'Reilly M.S. Angiostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and of tumor growth. *Cancer Res.* Vol. 56 (21) (1996): 4887–4890.

INFLUENCE OF DOGS' LACTEAL GLAND NEOPLASTIC PROCESS ON PLASMIC BLOOD ACTIVITY

Rublenko M. V., Belyi D. D.

Key words: neoplasia, lacteal gland, dogs, thrombolysis, plasmic activity

Abstract. The paper reveals the research aimed at the level of plasmic activity of dogs obsessed with lacteal gland neoplastic process. The problem urgency is caused by hemostasis significance in pathogenesis of neoplasia process and lack of information concerning relation between lacteal gland neoplasia and hemostasis condition. The dogs' lacteal gland neoplasia is followed by plasmic activity reducing which defines malignant process. The changes were observed in 76.93% of dogs suffered from malignant diseases and in 80% of dogs suffered from benign tumors. Reducing of plasmic activity on 20–50% was observed in 61.52% of dogs suffered from malignant diseases and in 60% of dogs suffered from benign tumors. The publication reveals exceeding of plasmic activity in 23.07% of people suffered from cancer and 10% of people suffered from benign tumors when plasmic activity of 10% of dogs suffered from benign tumors is not interfered. Thus, the changes revealed reflect the peculiarities of neoplastic process in dogs' lacteal gland and explain their applying in tumors diagnosis, controlling postop course and development of pharmacological adjustment of hemostasis condition.